

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-218155

(43)Date of publication of application : 08.08.2000

(51)Int.Cl.

B01J 19/00

B01J 4/02

(21)Application number : 11-019665

(71)Applicant : SHIMADZU CORP

(22)Date of filing : 28.01.1999

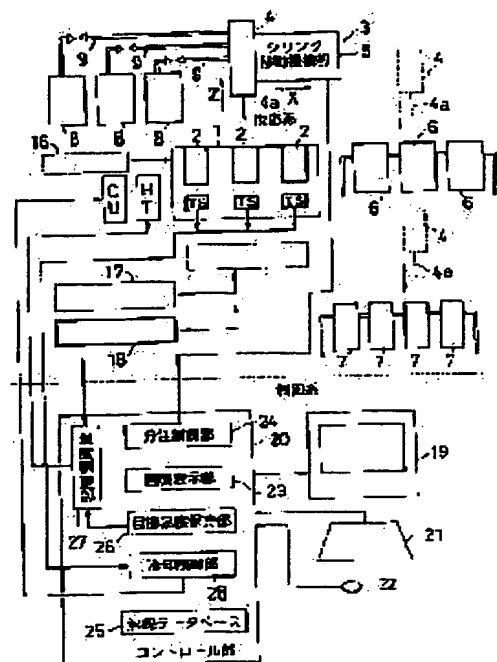
(72)Inventor : INOUE TAKAAKI

(54) APPARATUS FOR AUTOMATIC SYNTHESIS

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To shorten practicing time for a synthetic protocol contg. a formation reaction performed under temp. controlling.

SOLUTION: In this apparatus, when liq. dispensing is started by means of a liq. dispensing part 3, a temp. adjusting part 27 simultaneously starts an action for elevating temp. of a reaction block 1 up to a preliminary elevated temp. and when the temp. of the reaction block 1 reaches the preliminary elevated temp., the temp. of the reaction block 1 is kept at the preliminary elevated temp. until the liq. dispensing process is finished. When the liq. dispensing process is finished, the temp. adjusting part 27 elevates the temp. of the reaction block 1 up to a target temp. held in a target temp. holding part 26 and keeps it and a formation reaction under a condition where the reaction block 1 is elevated to the target temp. is performed and when the formation reaction is finished, the temp. adjusting part 27 stops to transmit a driving signal to an electric heater HT and a cooling control part 28 transmits a driving signal to a forcible cooling part CU so as to perform forced cooling for the reaction block 1 and lowers the temp. while the reaction block 1 is forcibly cooled.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(11)特許出願公開番号
特開2000-218155
(P2000-218155A)

(43)公開日 平成12年8月8日(2000.8.8)

(51) Int.Cl.⁷
B 0 1 J 19/00
4/02

識別記号

F I
B O I J 19/00
4/02

テマコート・(参考)

Z 4 G 0 6 8
B 4 G 0 7 5

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平11-19665

(22) 出願日 平成11年1月28日(1999. 1. 28)

(71)出願人 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(72) 発明者 井上 隆明

京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社
島津製作所内

(74) 代理人 100093056

井理士 杉谷 勉

Fターム(参考) 4G068 AA02 AA04 AB11 AB15 AC17

AD47 AF36 AF37

4G075 AA39 AA62 AA63 CA02 CA03

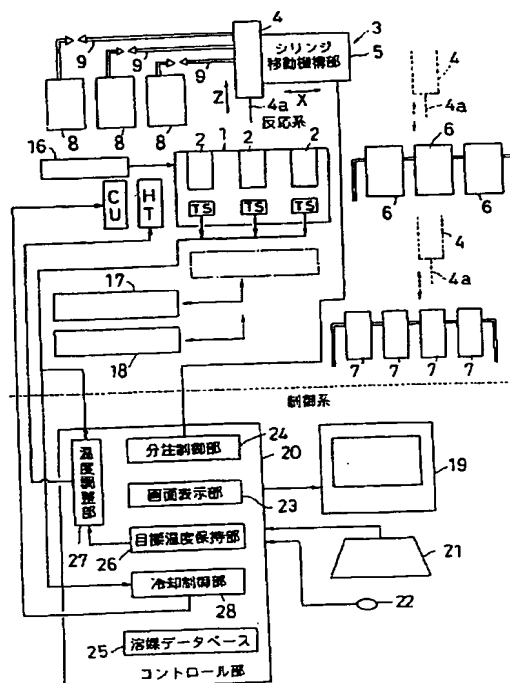
DA04 DA05 ED13 ED15

(54) 【発明の名称】 自動合成装置

(57) 【要約】

【課題】 温調下で行う生成反応を含む合成プロトコルの実行時間を短縮する。

【解決手段】 液体分注部 3 による分注が開始されると同時に温度調整部 27 は反応ブロック 1 の温度を予備昇温温度に昇温する動作を開始し、反応ブロック 1 の温度が予備昇温温度に到達すると、分注工程が終了するまで反応ブロック 1 の温度を予備昇温温度に維持する。分注工程が終了すると、温度調整部 27 は反応ブロック 1 の温度を目標温度保持部 26 に保持されている目標温度に昇温して維持し、反応ブロック 1 が目標温度に昇温された下での生成反応を行い、生成反応工程を終えると、温度調整部 27 は電気ヒーター H T への駆動信号の送出を停止するとともに、冷却制御部 28 は強制冷却部 C U へ反応ブロック 1 の強制冷却を行うように駆動信号を送出して反応ブロック 1 を強制冷却しながら降温する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 生成反応を行う反応容器が複数個配列されている反応ブロックと、反応容器に試薬および溶媒を分注する試薬・溶媒分注手段と、反応ブロックの温度を目標温度に昇温して維持する温度調整を行う温度調整手段とを備え、試薬・溶媒分注手段により試薬および溶媒が分注供給された反応容器において温度調整手段による温調下で生成反応が行えるように構成された自動合成装置において、試薬・溶媒分注手段による反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了するまでに、反応ブロックの温度を所定の予備昇温温度に昇温するように構成したことを特徴とする自動合成装置。

【請求項2】 生成反応を行う反応容器が複数個配列されている反応ブロックと、反応容器に試薬および溶媒を分注する試薬・溶媒分注手段と、反応ブロックの温度を目標温度に昇温して維持する温度調整を行う温度調整手段とを備え、試薬・溶媒分注手段により試薬および溶媒が分注供給された反応容器において温度調整手段による温調下で生成反応が行えるように構成された自動合成装置において、反応ブロックを強制冷却する強制冷却手段を備えたことを特徴とする自動合成装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、化合物を自動的に合成する自動合成装置に係り、特に、反応ブロックの昇温・降温に要する時間を短縮するための技術に関する。

【0002】

【従来の技術】製薬、ライフサイエンス、化学、材料等の研究分野において用いられる従来の自動合成装置は、図8に示すように、生成反応を行う反応容器52が多数個配列されている反応ブロック51を備えていて、シリンジ53により反応容器52に試薬や溶媒が予め設定された分注手順に従って分注されるとともに、試薬および溶媒が供給された各反応容器52において生成反応が同時平行的に進行する構成になっている。したがって、自動合成装置では、複数の化合物が試験的に同時合成されることになる。そして、各反応容器52で合成された化合物は、各反応容器52毎に回収される。

【0003】この従来の自動合成装置には、反応ブロック51における実測温度と目標温度とに基づいて反応ブロック51での温度を目標温度に昇温して維持する温度調整を行う温度調整機構54が設けられている。すなわち、従来の装置は、温度センサ（図示省略）により反応ブロック51の温度を実測して、この実測温度と予め設定された目標温度とを比較するとともに、温度比較結果に基づいて、反応ブロック51の温度が目標温度になるように電気ヒーター（図示省略）を駆動するという構成を備えている。目標温度を生成反応に適すると思われる温度に設定しておけば、温度調整機構54による温調に

より目標温度下で生成反応が行われ、生成反応を促進させることができる。

【0004】従来装置では、各反応容器52へ試薬や溶媒を分注する分注工程を、反応ブロック51の温度が常温付近の所定温度（例えば25℃）の状態で行い、分注工程を完了した後、電気ヒーターを駆動して、反応ブロック51の温度を常温付近の所定温度からその温度よりも高温の目標温度に昇温する動作を開始し、反応ブロック51の温度が目標温度に到達すると、反応ブロック51の温度を目標温度に維持して生成反応を所定時間行うように構成している。また、生成反応を終えると、電気ヒーターの駆動を停止して、反応ブロック51の温度を目標温度から常温付近の所定温度に降温し、反応ブロック51の温度が常温付近の所定温度に戻ると、各反応容器52に分注した試薬や溶媒を排出する排液工程を行っている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、この種の自動合成装置は、反応ブロック51に反応容器52を96個や384個といった数十個から数百個備えており、反応ブロック51を温調する際の各反応容器52の均熱性や温度安定性などを図るために、反応ブロック51のサイズや重量を大きく形成しており、それに伴って反応ブロック51の熱容量が大きい。そのため、反応ブロック51の温度を昇降温するのに要する時間が長くなる。

【0006】その結果、従来装置では、分注工程を完了してから反応ブロック51の温度が目標温度に到達するまでに長時間を要し、分注工程を開始してから排液工程が終了するまでに要する時間が長くなるという問題がある。

【0007】また、従来装置では、反応ブロック51を降温する際は、電気ヒーターの駆動を停止するだけで、反応ブロック51が自然に冷却するのに任せていたのので、反応ブロック51の温度を目標温度から常温付近の所定温度まで降温するのに長時間を要し、分注工程を開始してから排液工程が終了するまでに要する時間が長くなるという問題もある。

【0008】この種の自動合成装置を用いて行う1回の合成プロトコルでは、通常、第1の試薬や溶媒の分注、生成反応（第1反応）、第1の試薬や溶媒の排液、第2の試薬や溶媒の分注、生成反応（第2反応）、第2の試薬や溶媒の排液、…というように、試薬や溶媒の種類を変えながら分注工程、生成反応工程、排液工程を1回以上繰り返し、最終的な化合物を得て回収する。上述したように、温調下で生成反応を行う1つの段階における分注工程開始から排液工程終了までに要する時間が長くなれば、1回の合成プロトコルを実行するのに要するトータル時間が極めて長くなり、自動分析装置を有効利用することができない。

【0009】この種の自動合成装置は高価であるので、装置を有効利用できることが切望されているが、温調下で行う生成反応を含む合成プロトコルの実行時間を短縮するための有効な処置が採られていないのが実情である。

【0010】この発明は、このような事情に鑑みてなされたものであって、温調下で行う生成反応を含む合成プロトコルの実行時間を短縮して装置を有効利用することができる自動分析装置を提供することを目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】この発明は、このような目的を達成するために、次のような構成をとる。すなわち、請求項1に記載の発明は、生成反応を行う反応容器が複数個配列されている反応ブロックと、反応容器に試薬および溶媒を分注する試薬・溶媒分注手段と、反応ブロックの温度を目標温度に昇温して維持する温度調整を行う温度調整手段とを備え、試薬・溶媒分注手段により試薬および溶媒が分注供給された反応容器において温度調整手段による温調下で生成反応が行えるように構成された自動合成装置において、試薬・溶媒分注手段による反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了するまでに、反応ブロックの温度を所定の予備昇温温度に昇温するように構成したことを特徴とするものである。

【0012】請求項2に記載の発明は、生成反応を行う反応容器が複数個配列されている反応ブロックと、反応容器に試薬および溶媒を分注する試薬・溶媒分注手段と、反応ブロックの温度を目標温度に昇温して維持する温度調整を行う温度調整手段とを備え、試薬・溶媒分注手段により試薬および溶媒が分注供給された反応容器において温度調整手段による温調下で生成反応が行えるように構成された自動合成装置において、反応ブロックを強制冷却する強制冷却手段を備えたことを特徴とするものである。

【0013】【作用】請求項1に記載の発明によれば、試薬・溶媒分注手段による反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了するまでに、反応ブロックの温度を所定の予備昇温温度に昇温し、反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了した時点で、反応ブロックの温度を常温付近の所定温度よりも高い温度に予備的に昇温しておく。

【0014】このように構成したことにより、反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了した後、反応ブロックの温度を目標温度に昇温させる際に、反応ブロックの昇温開始時の温度と目標温度との温度差を、従来よりも小さくすることができるので、反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了した後、反応ブロックの温度を目標温度に昇温させるのに要する時間を従来よりも短縮することができる。

【0015】なお、上記「予備昇温温度」は、生成反応に影響を与えない範囲内の温度である。従って、反応容

器へ試薬および溶媒を分注供給している途中で反応ブロックの温度を所定の予備昇温温度に昇温しても生成反応に影響は起きない。

【0016】請求項2に記載の発明によれば、反応ブロックの温度を目標温度から降温する際に、強制冷却手段によって反応ブロックを強制冷却する。これにより、自然冷却に任せていた従来装置よりも生成反応を終えて反応ブロックの温度を目標温度から降温する際に要する時間を短縮することができる。

10 【0017】

【発明の実施の形態】以下、図面を参照してこの発明の実施の形態を説明する。図1はこの発明の一実施例に係る有機自動合成装置の全体構成を示すブロック図であり、図2は実施例装置の反応系の構成を示す平面図、図3は実施例装置の反応ブロックの要部構成を示す概略図である。

【0018】実施例の自動構成装置は、図1に示すように、実際の生成反応が行われる反応系と反応系の動きを司る制御系とからなる。以下、実施例装置の反応系の構成から先に説明する。

20

【0019】実施例装置は、生成反応を行う反応容器2が多数個配列されている反応ブロック1と、予め設定された分注手順（分注プロトコル）に従って反応容器（反応ベッセル）2に試薬および溶媒を分注する液体分注部3を備えている。各反応容器2は、図2に示すように、縦横マトリックス状の配列で反応ブロック1に設置されている。反応ブロック1に設置される反応容器2の数は、特定の数に限らないが、例えば96個や384個といった数十から数百の容器数が例示される。実施例装置の場合、試薬および溶媒が共通の分注機構により反応容器2に分注供給される形態であるが、試薬と溶媒がそれぞれ別の分注機構によって分注供給されるような形態でもよい。

30

【0020】液体分注部3は、シリンジ4、およびシリンジ4を左右（X）・前後（Y）・上下（Z）に移動させるシリンジ移動機構部5を備え、制御系側からの指令信号に従ってシリンジ移動機構部5が作動してシリンジ4が必要な位置へ移動させられる構成になっている。

40

【0021】一方、反応ブロック1の傍らには、使用量の多い薬液などが入っている大きめの頻用試薬容器（頻用試薬バイアル）6と、使用量の少ない薬液などが入っている小さめの常用試薬容器（常用試薬バイアル）7とが、それぞれ必要本数設置されている。また、溶媒が入っている溶媒容器（ガロンビン）8も、反応ブロック1の傍らに必要本数設置されており、各溶媒容器8はそれぞれ送液ライン9によってシリンジ4と接続されている。

【0022】薬液を反応容器2に分注供給する場合、図1の中の点線で図示するように、シリンジ4を分注対象の薬液が入っている頻用試薬容器6あるいは常用試薬容

50

器 7 の位置まで移動させてシリンジ針 4 a から薬液を吸引させた後、シリンジ 4 を薬液分注対象の反応容器 2 の位置へ移動させてから、吸引薬液をシリンジ針 4 a から反応容器 2 へ注入させる。

【0023】溶媒を反応容器 2 に分注供給する場合、分注対象の溶媒が入っている溶媒容器 8 から送液ライン 9 経由で溶媒をシリンジ 4 に導入させるとともに、シリンジ 4 を溶媒分注対象の反応容器 2 の位置へ移動させて、導入溶媒をシリンジ針 4 a から反応容器 2 へ注入させる。

【0024】なお、通常は上述のように、頻用試薬容器 6 あるいは常用試薬容器 7 の位置で液の吸引を行い、反応容器 2 の位置で液の注入を行うようにシリンジ 4 を移動させるのであるが、実施例装置の場合、逆に、反応容器 2 の位置で液の吸引を行い、頻用試薬容器 6 あるいは常用試薬容器 7 の位置で液の注入を行うようにシリンジ 4 を移動させることも可能な構成となっている。

【0025】実施例装置の反応ブロック 1 の場合、図 3 に示すように、各反応容器 2 の注入口を蓋するシート状の共通セプタム 10 と、反応容器 2 の底側内部を塞ぐように各反応容器 2 毎に取り付けられた加圧透過型フィルタ 11 と、反応容器 2 の底に連通するように各反応容器 2 毎に配管されたドレイン 12 が設けられているとともに、反応容器 2 の注入口側にガスボンベ G B からの加圧気体（例えば高圧不活性ガス）を導入するガス導入ライン 13 が設けられている。したがって、試薬注入あるいは溶媒注入の際には、シリンジ針 4 a が共通セプタム 10 を貫通して反応容器 2 の中まで進入することになる。また、各反応容器 2 の中には適当量の固相反応用のレンジ粒 14 がそれぞれ投入されている他、ガス導入ライン 13 の末端には、開閉弁 15 が設けられており、反応容器 2 に加圧気体を導入する時は開閉弁 15 が閉じられるように構成されている。

【0026】また、実施例装置には、反応生成実施中の反応ブロック 1 を振動させて各反応容器 2 の中のレンジ粒 14 を揺する振動部 16 が設置されている他、反応過程で各反応容器 2 に生じる不要物を排出する排出用トレイ 17、および、生成反応により各反応容器 2 で得られた最終的な化合物を各反応容器 2 毎に回収する回収用ブロック 18 も、それぞれ反応ブロック 1 の下側位置と待機位置の間を移動可能に配設されている。

【0027】さらに、実施例装置の反応ブロック 1 には、反応ブロック 1 を加熱する電気ヒーター H T と 3 個の温度センサ T S とが設けられている。電気ヒーター H T は制御系側から送られてくる駆動信号に従って反応ブロック 1 に熱を供給する構成となっている。温度センサ T S は反応ブロック 1 の中に離れて設置されていて、各温度センサ T S から実測温度が制御系側へ電気信号の状態で送られる構成となっている。

【0028】また、実施例装置には、反応ブロック 1 を

強制冷却する強制冷却部 C U も設けられている。この強制冷却部 C U は、例えば、図 4 に示すように、所定温度（例えば、0℃～8℃の任意の温度）の冷却水を製造供給する冷却水供給装置 30 と、反応ブロック 1 内に配設された冷却管 31 と、冷却水供給装置 30 からの冷却水を冷却管 31 の一端側に導く供給管 32 と、冷却管 31 の他端側から排出される水を冷却水供給装置 30 に戻す帰還管 33 とを備えており、冷却管 31 内に冷却水 C W を一方向に流して、反応ブロック 1 の熱を冷却管 31 内に流れる冷却水 C W に吸熱し、反応ブロック 1 の外に排出することで反応ブロック 1 を強制冷却するように構成されている。なお、帰還管 33 を介して冷却水供給装置 30 に戻された、反応ブロック 1 の熱で温められた水は、冷却水供給装置 30 内で所定温度に冷却されて供給管 32 に送出されるようになっていて、冷却水を再使用するように構成されている。

【0029】また、図 4 では、供給管 32 に送出された冷却水を、冷却管 31 を経由せずに帰還管 33 に流すバイパス管 34 が反応ブロック 1 の近くに設けられているとともに、バイパス管 34 に設けられた開閉弁 35 と、供給管 32 のうち、バイパス管 34 との分岐部分よりも冷却管 31 側に設けられた開閉弁 36 と、帰還管 33 のうち、バイパス管 34 との接続部分よりも冷却管 31 側に設けられ、バイパス管 34 から帰還管 33 に流れる冷却水が冷却管 31 に逆流するのを防止する逆止め弁 37 とを備えている。この構成では、反応ブロック 1 を降温しないときには、開閉弁 35 を開いておくとともに開閉弁 36 を閉じておき、冷却水を供給管 32、バイパス管 34、帰還管 33 を介して循環させておき、反応ブロック 1 の降温を開始するとき、開閉弁 35 を閉じるとともに開閉弁 36 を開いて、冷却水を冷却管 31 に流すようにする。例えば、反応ブロック 1 の降温の開始時に、冷却水供給装置 30 からの冷却水の供給を開始するように構成してもよいが、通常、冷却水供給装置 30 は、反応ブロック 1 から離れた場所に設置されるので、そのような構成の場合、実際に冷却管 31 に冷却水が流れ始めるまでにロス時間が生じることになる。これに対して、図 4 に示す構成では、反応ブロック 1 を降温しないときにも、反応ブロック 1 の近くまで冷却水を循環させているので、反応ブロック 1 の降温を開始するとすぐに冷却管 31 に冷却水を流すことができ、反応ブロック 1 の降温時間の短縮に寄与する。

【0030】冷却水供給装置 30 の駆動や開閉弁 35、36 の開閉制御は、制御系側から送られてくる駆動信号によって実行されるようになっている。

【0031】なお、図 4 では、冷却水を冷却管 31 に流す状態とバイパス管 34 に流す状態との切替えを開閉弁 35、36 の開閉制御で行うように構成しているが、例えば、供給管 32 とバイパス管 34 との分岐部分に三方弁を設けて、この三方弁の切替え制御により、冷却水を

冷却管 31 に流す状態とバイパス管 34 に流す状態とで切替えるように構成してもよい。

【0032】また、例えば、バイパス管 34 の先端部を帰還管 33 に接続せずに冷却水供給装置 30 に直接接続するなどして、バイパス管 34 を流れた冷却水と、冷却管 31 から排出された水とを別系統で冷却水供給装置 30 に戻すように配管してもよい。

【0033】さらに、図 4 では、冷却管 31 から排出された水を冷却水供給装置 30 に戻すように構成しているが、例えば、冷却管 31 から排出された水は廃棄するとともに、廃棄された分の水を冷却水供給装置 30 に補充するように構成してもよい。

【0034】なお、実施例の自動合成装置による生成反応プロセスでは、必要な試薬や溶媒が分注供給された各反応容器 2 のレンジ粒 14 の内で固相反応が進行して目的の化合物が得られる。生成反応を終えた後に行う排液工程では、ガスボンベ GB の加圧気体をガス導入ライン 13 から導入し、各反応容器 2 内の試薬や溶媒を加圧透過型フィルタ 11 を透過させてドレイン 12 から排出用トレイ 17 へ押し流して排出する。また、最後の生成反応を終えて、最後に分注した試薬や溶媒を排出すると、レンジ粒 14 の内部に生成した化合物を取り出す抽出用（酸性）薬液を各反応容器 2 の注入口から送り込む。そして、化合物が抽出されたら、ガスボンベ GB の加圧気体をガス導入ライン 13 から導入し、化合物を抽出用薬液と一緒に加圧透過型フィルタ 11 を透過させてドレイン 12 から回収用ブロック 18 へ押し流して化合物を回収する。

【0035】次に、実施例装置の制御系の構成を説明する。実施例の自動合成装置の場合、装置稼働に必要な種々の画面を表示する映像表示モニタ 19 や装置稼働に必要な種々の制御を適時に実行するコントロール部 20 を備えるとともに、入力操作用のキーボード（操作卓）21 やマウス（ポインティングデバイス）22 を備えている他、温調下で生成反応を行う際の反応ブロック 1 の昇温時間および降温時間を短縮するための特徴的な構成を備えている。以下、この特徴的な構成を中心として具体的に説明する。

【0036】実施例装置のコントロール部 20 は、装置稼働に必要な画面を映像表示モニタ 19 に映し出す画面表示部 23 と、キーボード 21 やマウス 22 による入力操作により予め設定された薬剤および溶媒を分注手順（分注プロトコル）通り分注させるための指令信号を液体分注部 3 へ送出する分注制御部 24 を備えている。

【0037】各反応容器 2 に対する試薬および溶媒の分注手順は、映像表示モニタ 19 に映し出された適宜の設定画面に従ってキーボード 21 やマウス 22 を用いて設定できるように構成されている。合成プロトコルの実行の際は、設定された分注手順に応じて分注制御部 24 から指令信号が液体分注部 3 へ送られる。

【0038】また、コントロール部 20 は、溶媒の名称（種類）と沸点といった溶媒データを記憶する溶媒データベース 25 を備えている。この溶媒データベース 25 へのデータ登録やデータの削除、溶媒データベース 25 の登録内容の変更は、映像表示モニタ 19 に映し出された適宜の設定画面に従ってキーボード 21 やマウス 22 を用いて行えるように構成されている。

【0039】さらに、コントロール部 20 は、キーボード 21 やマウス 22 の入力操作によって予め設定される反応ブロック 1 における生成反応時の目標温度を保持する目標温度保持部 26 と、反応ブロック 1 に設置された 3 個の温度センサ TS から送られてくる実測温度の平均値に基づいて電気ヒーター HT へ駆動信号を送出して分注工程中に反応ブロック 1 の温度を後述する予備昇温温度に昇温させたり、分注工程が終了した後、反応ブロック 1 の温度を目標温度保持部 26 に保持されている目標温度に昇温して維持したりする温度調整を行う温度調整部 27 とを備えている。反応系側の電気ヒーター HT と温度センサ TS、および、制御系側の目標温度保持部 26 と温度調整部 27 は、この発明における温度調整手段を構成する。

【0040】なお、複数回の生成反応を行う場合、各生成反応ごとに温調下で行うか否かがキーボード 21 やマウス 22 の入力操作によって設定可能に構成され、目標温度保持部 26 には、温調下で行う生成反応ごとの目標温度を保持できるように構成されている。

【0041】またさらに、コントロール部 20 は、強制冷却部 CU に駆動信号を送出する冷却制御部 28 も備えている。この冷却制御部 28 は、温調下で行う生成反応を終えて、反応ブロック 1 を冷却する際に強制冷却部 CU に駆動信号を送出し、図 4 に示す構成では、反応ブロック 1 内の冷却管 31 に冷却水を流して反応ブロック 1 を強制冷却するように構成されている。反応系側の強制冷却部 CU と制御系側の冷却制御部 28 とは、この発明における強制冷却手段を構成する。

【0042】その他、上記で説明した手順や条件などの設定以外にも、1 回の合成プロトコルを実行するのに必要な手順や条件などがあれば、キーボード 21 やマウス 22 を用いて設定されるように構成されている。

【0043】また、上記で説明した反応系側の構成部品に対する制御以外にも、1 回の合成プロトコルを実行するのに必要な反応系側の構成部品に対する制御があれば、コントロール部 20 によって制御されるように構成されている。

【0044】なお、上記の実施例装置の制御系の構成は、パーソナルコンピュータおよびソフトウェア（コンピュータプログラム）を中心に構築されている。

【0045】続いて、上記構成を有する実施例装置の動作を説明する。1 回の合成プロトコルは、図 5 のフローチャートに示すように、分注工程（ステップ S1）、生

成反応工程（ステップ S 2）、排液工程（ステップ S 3）を 1 回以上行って、最後の生成反応を終えると（ステップ S 4）、最終的に得られた化合物を回収する、ろ取工程を行う（ステップ S 5）。各回の分注工程では、各回の分注工程ごとに設定された試薬や溶媒が各反応容器 2 に分注される。また、各回の生成反応工程では、各回の生成反応工程ごとに設定された条件に従って振動部 16 によるレンジ粒 14 の振動（攪拌）や温度調整部 27 による反応ブロック 1 の温調なども行われる。

【0046】次に、反応ブロック 1 の温調が実施された下で生成反応を行う場合の実施例装置による分注工程、生成反応工程、排液工程の動作を図 6（a）に示すタイムチャートを参照して説明する。

【0047】まず、例えば、液体分注部 3 による分注が開始されると同時に、温度調整部 27 は、反応ブロック 1 の温度を、常温付近の所定温度 T_b （例えば 25℃）から所定の予備昇温温度 T_s に昇温する動作を開始する。すなわち、温度調整部 27 は、分注の開始と同時に、3 個の温度センサ T S から送られてくる実測温度の平均値と予備昇温温度 T_s との温度差が「0」となるように電気ヒーター H T へ駆動信号を送出する。そして、反応ブロック 1 の温度が予備昇温温度 T_s に到達すると、各反応容器 2 への試薬および溶媒の分注供給が完了（分注工程が終了）するまで、反応ブロック 1 の温度を予備昇温温度 T_s に維持する。

【0048】なお、上記「予備昇温温度 T_s 」は、生成反応に影響を与えない範囲内の温度であって、例えば、目標温度保持部 26 に保持されている生成反応時の反応ブロック 1 の目標温度を T_t とすると、以下の式で決定する。

$$【0049】T_s = T_b + ((T_t - T_b) / 2)$$

【0050】また、温調下での生成反応を行うために各反応容器 2 に分注された溶媒の沸点を溶媒データベース 25 から取り出して、この溶媒の沸点（ T_f とする）を用いて以下の式で予備昇温温度 T_s を決定してもよい。

$$【0051】T_s = T_b + ((T_f - T_b) / 2)$$

【0052】次に、各反応容器 2 への試薬および溶媒の分注供給が完了（分注工程が終了）すると、温度調整部 27 は、反応ブロック 1 の温度を、目標温度保持部 26 に保持されている目標温度 T_t に昇温する動作を開始する。すなわち、温度調整部 27 は、3 個の温度センサ T S から送られてくる実測温度の平均値と目標温度保持部 26 に保持されている目標温度 T_t との温度差が「0」となるように電気ヒーター H T へ駆動信号を送出する。そして、反応ブロック 1 の温度が目標温度保持部 26 に保持されている目標温度 T_t に到達すると、予め設定された反応時間の間、反応ブロック 1 の温度を目標温度保持部 26 に保持されている目標温度 T_t に維持し、目標温度に温調された下での生成反応が行われる。

【0053】反応ブロック 1 の温度が目標温度保持部 2

6 に保持されている目標温度 T_t に到達してから反応時間が経過して生成反応工程を終えると、温度調整部 27 は、電気ヒーター H T への駆動信号の送出を停止するとともに、冷却制御部 28 は、強制冷却部 C U へ反応ブロック 1 の強制冷却を行うように駆動信号を送出する。

【0054】そして、3 個の温度センサ T S から送られてくる実測温度の平均値（反応ブロック 1 の温度）が常温付近の所定温度 T_b になると、冷却制御部 28 は、強制冷却部 C U へ反応ブロック 1 の強制冷却を停止する駆動信号を送出する。その後、排液工程が行われる。

【0055】以上に詳述したように、この実施例の自動合成装置によれば、各反応容器 2 への試薬および溶媒の分注供給が完了するまでに反応ブロック 1 を予備昇温温度 T_s に昇温しているの、各反応容器 2 への試薬および溶媒の分注供給が完了した後、反応ブロック 1 の温度を目標温度保持部 26 に保持されている目標温度 T_t に昇温させる際に、反応ブロック 1 の昇温開始時の温度と目標温度 T_t との温度差を、従来よりも小さくすることができ、反応容器 1 への試薬および溶媒の分注供給が完了した後、反応ブロック 1 の温度を目標温度 T_t に昇温させるのに要する時間を従来よりも短縮することができる。なお、各反応容器 2 への試薬および溶媒の分注供給が完了した時点で反応ブロック 1 の温度が予備昇温温度 T_s に到達していることが好ましいが、各反応容器 2 への試薬および溶媒の分注供給が完了した時点で反応ブロック 1 の温度が予備昇温温度 T_s にまでは到達していない場合でも、反応ブロック 1 の温度は、常温付近の所定温度 T_b よりも昇温されており、反応ブロック 1 の昇温開始時の温度と目標温度 T_t との温度差は、従来よりも小さくなっているの、反応容器 1 への試薬および溶媒の分注供給が完了した後、反応ブロック 1 の温度を目標温度 T_t に昇温させるのに要する時間を従来よりも短縮することができる。

【0056】また、上述したように「予備昇温温度 T_s 」は、生成反応に影響を与えない範囲内の温度であるので、各反応容器 2 へ試薬および溶媒を分注供給している途中で反応ブロック 1 の温度を予備昇温温度 T_s に昇温しても生成反応に悪影響は起きない。

【0057】さらに、この実施例の自動合成装置によれば、反応ブロック 1 を強制冷却する機構（強制冷却部 C U および冷却制御部 28）を備えているので、自然冷却に任せていた従来装置よりも生成反応を終えて反応ブロック 1 の温度を目標温度 T_t から降温する際に要する時間も短縮することができる。

【0058】図 6（b）は反応ブロック 1 の温調が実施された下で生成反応を行う場合の従来装置による分注工程、生成反応工程、排液工程の動作を示すタイムチャートである。図 6（a）と図 6（b）とを比較しても明らかのように、この実施例の自動合成装置によれば、反応ブロック 1 の昇温時に t_1 、降温時に t_2 （従来装置に

よる反応ブロック51の降温に要する時間 t_p から実施例装置による反応ブロック1の降温に要する時間 t_e を差分した時間)の時間を短縮することができ、反応ブロック1の温調が実施された下で生成反応を行う場合の、分注工程の開始から排液工程の終了までの時間を従来装置よりも(t_1+t_2)短縮することができる。従って、温調下で行う生成反応を含む合成プロトコルの実行時間を従来装置よりも短縮することができ、高価な自動分析装置の有効利用を図ることができる。

【0059】ところで、温調下での生成反応を続けて行う場合、例えば、図7に示すように、 n 回目(n は1、2、…)の生成反応を終えてから反応ブロック1を降温する際、反応ブロック1の温度が、($n+1$)回目の生成反応時の目標温度 T_{t2} (または、($n+1$)回目の分注工程で分注する溶媒の沸点)から決まる予備昇温温度 T_{s2} になるまで降温するようにし、温度調整部27は、 n 回目の排液工程および($n+1$)回目の分注工程の間、反応ブロック1の温度を上記予備昇温温度 T_{s2} に維持して、($n+1$)回目の分注工程が終了するまでに、反応ブロック1の温度を所定の予備昇温温度 T_{s2} に昇温するように構成してもよい。このように構成すれば、 n 回目の生成反応を終えてから反応ブロック1を降温する際に、反応ブロック1の温度を常温付近の所定温度 T_b に一旦降温する場合よりも降温時の時間を一層短縮することができる。

【0060】この発明は、上記実施の形態に限られることはなく、下記のように変形実施することができる。

【0061】(1)実施例装置では、各反応容器2への試薬や溶媒の分注供給が完了するまでに、反応ブロック1の温度を所定の予備昇温温度に昇温するための構成と、反応ブロック1を強制冷却するための構成との双方を備えたが、いずれか一方の構成のみを備えるように構成してもよい。

【0062】(2)実施例の説明では、反応ブロック1の温度を予備昇温温度 T_s に昇温する動作を、液体分注部3による分注が開始されると同時に開始すると説明したが、反応ブロック1の温度を予備昇温温度 T_s に昇温する動作を、分注開始よりも前、または、後のタイミングから開始してもよい。

【0063】(3)実施例装置では、冷却水を用いて反応ブロック1を強制冷却するように構成したが、液体窒素などの冷却水以外の冷却媒体を用いて反応ブロック1を強制冷却するように構成してもよいし、冷却気体を用いて空冷するように構成してもよいし、ペルチェ素子で反応ブロック1の熱を吸熱して反応ブロック1を強制冷却するように構成してもよい。

【0064】(4)実施例装置では3個の温度センサ T_S の実測温度を平均して温調などを行う構成であったが、3個の温度センサ T_S の実測温度の中の最高温度を選んで温調などを行う構成であってもよい。また、反応

ブロック1に設ける温度センサの数は特定の数に限られず、例えば1個であってもよい。

【0065】(5)実施例装置では、反応系が1組であったが、1組の制御系でコントロールされる同一の反応系が二組設けられている構成の装置が、変形例として挙げられる。

【0066】(6)実施例装置は有機自動合成装置であり、また、固相反応により化合物が合成される構成であったが、その発明の装置は、無機自動合成装置であってもよいし、また、液相反応により化合物が合成される構成の装置であってもよい。

【0067】

【発明の効果】以上の説明から明らかなように、請求項1に記載の発明によれば、試薬・溶媒分注手段による反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了するまでに、反応ブロックの温度を所定の予備昇温温度に昇温するように構成したので、反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了した後、反応ブロックの温度を目標温度に昇温させる際に、反応ブロックの昇温開始時の温度と目標温度との温度差を、従来よりも小さくすることができ、反応容器への試薬および溶媒の分注供給が完了した後、反応ブロックの温度を目標温度に昇温させるのに要する時間を従来よりも短縮することができる。従って、温調下で行う生成反応を含む合成プロトコルの実行時間を短縮することができ、高価な自動分析装置の有効利用を図ることができる。

【0068】請求項2に記載の発明によれば、反応ブロックを強制冷却する強制冷却手段を備えているので、生成反応を終えて反応ブロックの温度を目標温度から降温する際に要する時間を従来よりも短縮することができる。従って、温調下で行う生成反応を含む合成プロトコルの実行時間を短縮することができ、高価な自動分析装置の有効利用を図ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明の一実施例に係る有機自動合成装置の全体構成を示すブロック図である。

【図2】実施例装置の反応系の構成を示す平面図である。

【図3】実施例装置の反応ブロックの要部構成を示す概略図である。

【図4】強制冷却部の一例の構成を示す図である。

【図5】1回の合成プロトコルを実行する際の各工程の流れを示すフローチャートである。

【図6】反応ブロックの温調が実施された下で生成反応を行う場合の実施例装置と従来装置による分注工程、生成反応工程、排液工程の動作を示すタイムチャートである。

【図7】反応ブロックの温調が実施された下で生成反応を行う場合の実施例装置による反応ブロックの昇降温の変形例を示すタイムチャートである。

13

14

【図8】従来の自動合成装置の要部構成を示す概略図である。

【符号の説明】

- 1：反応ブロック
2：反応容器
3：液体分注部
24：分注制御部

26：目標温度保持部

27：温度調整部

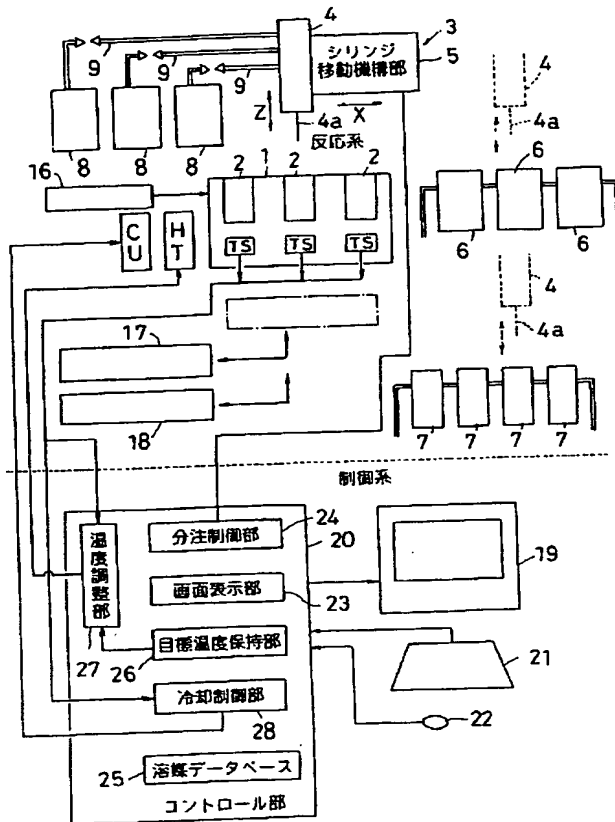
28：冷却制御部

HT：電気ヒーター

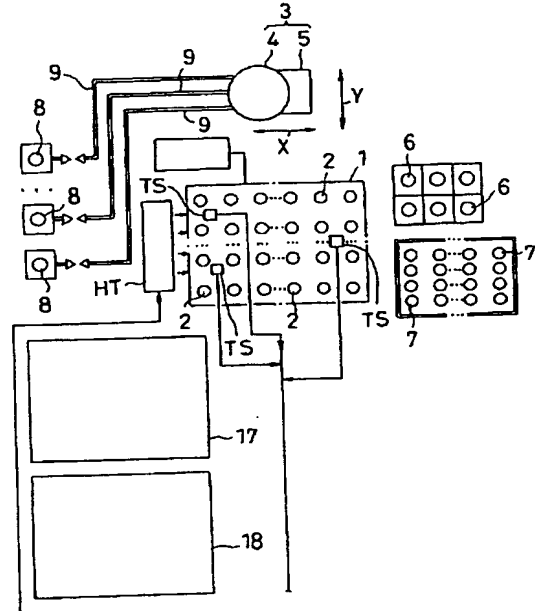
TS：温度センサ

CU：強制冷却部

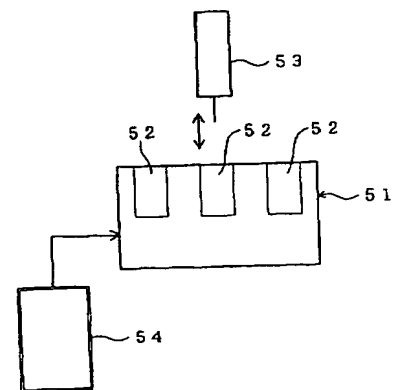
【図1】



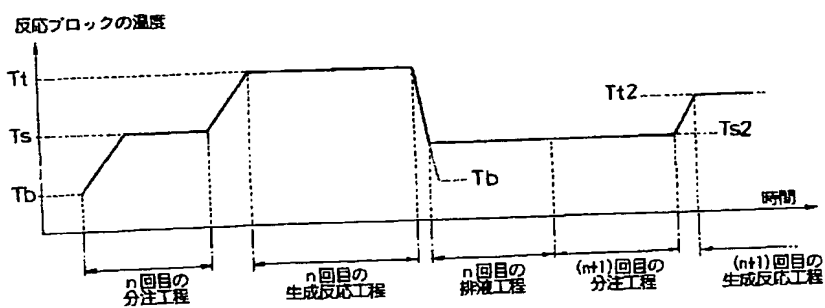
【図2】



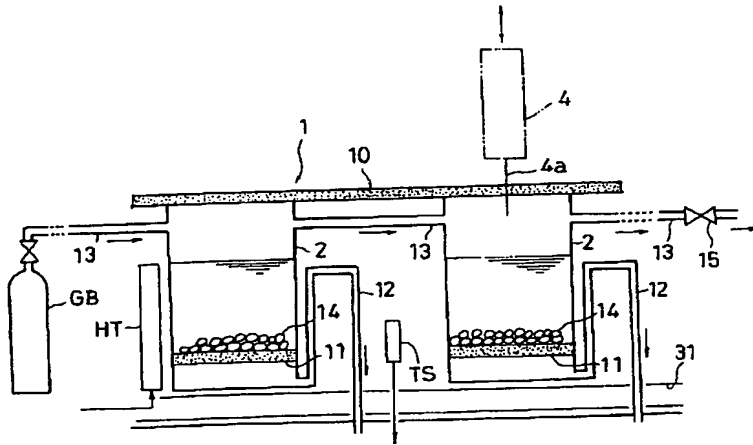
【図8】



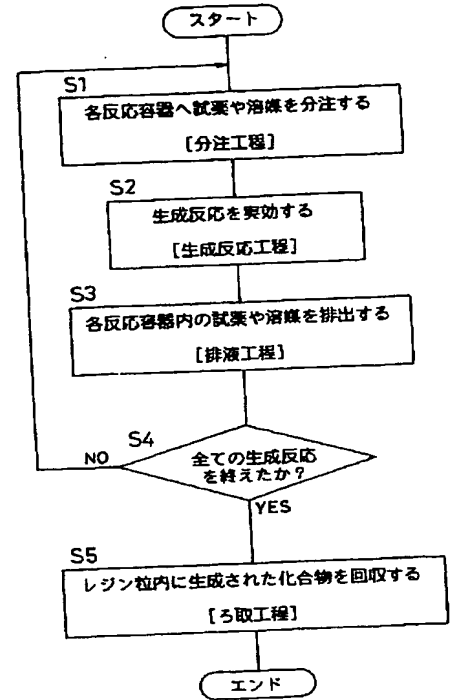
【図7】



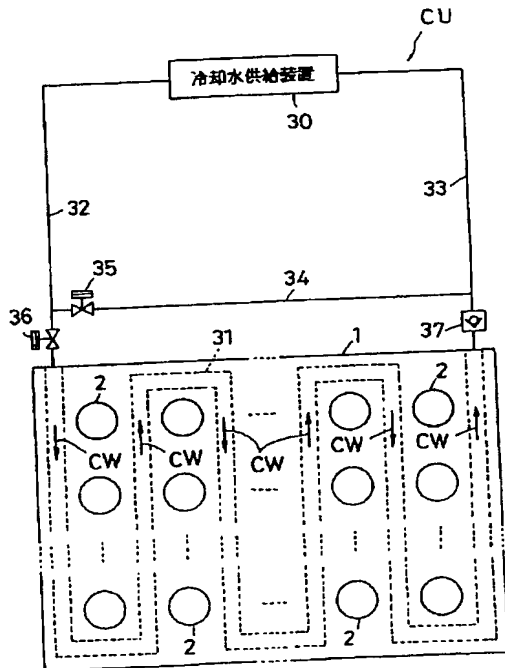
【図3】



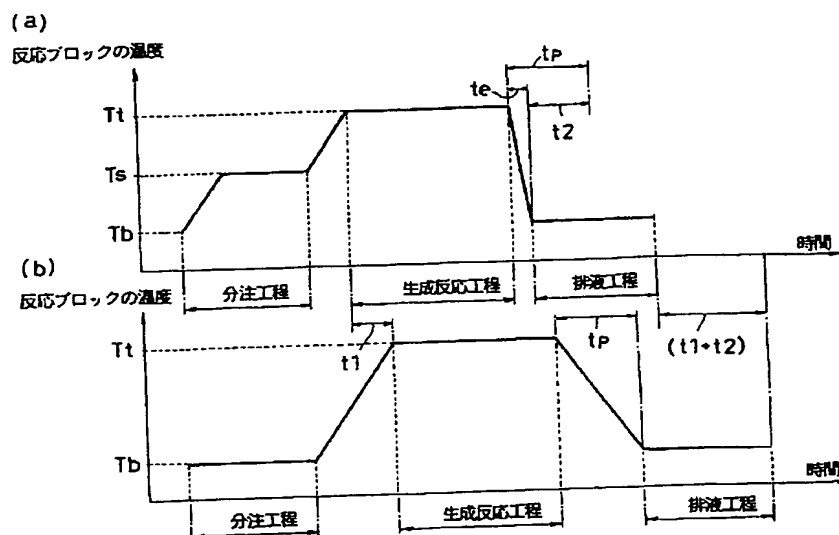
【図5】



【図4】



【図6】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.